

氏 名	平井 健太
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6319 号
学位授与の日付	2021 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Cardiosphere-derived exosomal microRNAs for myocardial repair in pediatric dilated cardiomyopathy (小児拡張型心筋症の再生医療における、心臓内幹細胞由来エクソソームに含まれるマイクロ RNA の役割)
論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 寶田剛志 准教授 大野充昭

学位論文内容の要旨

当院では小児単心室症に対する心臓内幹細胞(CDCs)移植の第1/2相臨床研究を行い、安全性や心機能向上や予後改善効果を確認してきた。一方、小児拡張型心筋症(DCM)に対するCDCsの効果は不明であり、かつ再現性が高く臨床病態像を反映した大型動物のDCMモデルの報告もない。

我々はびまん性冠動脈微小塞栓による新規ブタDCMモデルを開発し、CDCs移植による心機能改善、線維化抑制効果を確認した。エクソソーム分泌抑制物質で前処置したCDCsをブタに移植すると同様の治療効果を示さないことから、CDCsが分泌するエクソソームが治療効果に寄与することが示唆された。

一連の前臨床研究成果を踏まえ、2017年より当院で小児DCMに対するCDCs移植の第1相臨床研究を開始した。計5症例で心筋生検組織から培養したCDCsを自家移植し、安全性や有効性を確認した。治療効果機序として、患者のCDCs由来エクソソームに含まれるmiR-146aの発現量と細胞移植後の線維化抑制効果との間に有意な相関があり、ヒト心筋培養細胞におけるmiR-146a過剰発現により、有意な炎症抑制や細胞死抑制作用を認めた。

論文審査結果の要旨

小児拡張型心筋症(DCM)は根本的治療法が確立されていない予後不良の疾患である。岡山大学で行われた小児単心室に対する心臓内幹細胞(CDCs)の冠動脈注入が有効であったという研究を元に、小児 DCM にも CDCs が同様の有効性を示すかブタ DCM モデルにおける検討と小児 DCM 患者に対する第一相臨床試験を行った。

ブタ DCM モデルは 100-300 μm のマイクロスフェアの冠動脈塞栓で作成した。冠動脈から CDCs を注入すると慢性期に心機能改善と線維化抑制が認められ、その効果は CDCs 由来のエクソソームが関与していた。小児 DCM 患者における第一相臨床試験では心筋生検から作成した CDCs を自家移植した。少数例の検討ではあるものの、安全性が確認され、心機能の改善が認められた。

小児 DCM における CDCs の冠動脈注入の有効性の基礎的検討とエクソソームが関与するという機序の解明、そして第一相臨床試験での安全性と有効性の確認という広い分野で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。